

低分子肝素与普通肝素治疗不稳定心绞痛或非 Q 波心肌梗死的比较

李卫华, 杜修海, 胡静冷, 张明旭, 马 菱

摘要:目的: 比较低分子肝素与普通肝素治疗不稳定心绞痛(UAP)或非 Q 波心肌梗死(NQAMI)的有效性及安全性。方法: 84 例符合入选条件的 UAP 或 NQAMI 患者被随机分为两组。肝素组 40 例: 予肝素 5000IU 静脉滴注, 2 次/日; 低分子肝素组 44 例: 予立迈青 5000IU 皮下注射, 2 次/日, 两药均连用 7 日。所有病例合用阿司匹林 150 mg/日, 观察 30 日。主要观察终点: 随防 30 日内发生的 AMI、死亡和心绞痛复发例数。结果: 两组患者的临床情况无显著性差异。14 天后, 低分子肝素组的死亡率、AMI 发生率和心绞痛复发率三项指标总和低于肝素组 (15.8%: 17.5%, $P < 0.05$); 观察至 30 天, 这种差异更加显著 (20.4%: 35.0%, $P < 0.01$)。低分子肝素组的出血并发症明显少于肝素组 (6.8%: 15.0%, $P < 0.05$)。结论: 低分子肝素较普通肝素减少急性冠脉综合征的各种心血管事件更多, 且出血并发症更少, 应用方便、安全。

关键词: 低分子肝素; 普通肝素; 急性冠脉综合征

文章编号: 1008-0074 (2002) 03-0234-03

中图分类号: R541.4

文献标识码: B

静脉给予肝素和口服阿司匹林是治疗急性冠脉综合征(UAP 或 NQAMI)的主要方法之一, 普通肝素(standard heparin, SH)由于有出血, 诱导血小板减少和骨质疏松等副作用, 且需常规监测, 限制了它在临床上的应用。低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)因其抗 Xa 因子和 IIa 因子的作用强, 半衰期长, 生物利用度高, 对血小板、内皮细胞等影响小, 严重出血、血小板减少以及骨质疏松等副作用少, 一般剂量无需实验室监测^[1], 已发展成为一种重要的抗血栓形成药物。本研究采用随机单盲对照试验, 以普通肝素做对照, 旨在探讨国产低分子肝素钙——立迈青(livaracine)治疗 UAP 或 NQAMI 的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对象均为 1999 年 1 月至 2000 年 12 月我院心内科住院患者。其中 UAP 患者 67 例(初发劳力性心绞痛 20 例, 恶化劳力性心绞痛 36 例, 自发性心绞痛 11 例); 男 40 例, 女 27 例, 年龄 69.6 ± 9.0 岁, 在 72 小时内至少有 1 次心绞痛发作; NQAMI 患者 17 例, 男 11 例, 女 6 例, 年龄 64.1 ± 9.2 岁; 肌酸激酶同功酶(CK-MB) \geq 正常上限的 2 倍(距发病事件 < 72 小时); 排除标准: 进展中的急性 Q 波心肌梗死, 出血、凝血疾患及有出血倾向的患者, 心肌梗死后心绞痛, 心肌梗死延展或再梗死; 6 个月内做过经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)或冠状动脉旁路移植手术

(CABG)者, 对所观察药物过敏的患者。

1.2 方法

1.2.1 给药剂量及途径: 符合入选条件的患者, 按病人就诊顺序编号, 随机分为立迈青(LMWH)组和普通肝素(SH)组, 所有病人均观察 30 天。立迈青组给予 5 000IU, 腹壁皮下注射, 每隔 12 小时给药 1 次。肝素组给予普通肝素 5 000IU, 静脉点滴, 每天 2 次, 每次间隔 6 小时。两药均连用 7 天。所有病例均合用阿斯匹林 150mg/日, 其他用药根据病情而定, 不合并应用其它抗凝, 抗栓药物。两组男女比例分别为 30:10 和 32:12, 平均年龄分别为 64.1 ± 8.5 岁和 61.8 ± 9.2 岁, 入院前 72 小时平均胸痛发作次数分别为 4.6 ± 3.5 次, 4.5 ± 4.0 小时, 就诊距发病时间平均为 50.1 ± 10.0 小时和 51.2 ± 9.5 小时。两组间患者一般情况相似, 具有可比性。

1.2.2 药品来源: 受试药品: 立迈青, 由合肥兆峰科药业有限公司提供。对照药品: 肝素钠注射液, 由徐州万邦生化制药有限公司提供。

1.2.3 监测、观察指标: ①心电图: 分组后即刻、24 小时、3 日、7 日各做 1 次, 如遇心绞痛发作, 应常规作心电图观察; ②心绞痛发作次数: 观察、记录每日心绞痛发作次数, 计算入选后 2~7 日总的发作次数; ③硝酸甘油用量: 入选后 2~7 日硝酸甘油舌下含服量; ④实验室指标: 分组后即刻、24 小时、3 日各测 1 次 CK-MB; 入选后 24 小时、3 日、7 日及 30

作者单位: 兰州军区总医院心内科, 甘肃 兰州 730050

日各测 1 次红细胞、血红蛋白和血小板；⑤复合终点事件，为随访 30 日内发生的心肌梗死，死亡和心绞痛复发。

1.2.4 停用抗凝药物：如出现以下情况，应中止原抗凝方案，但不停止观察、随访：大出血；AMI；脑卒中；药物无效，必须行 PTCA 或其它血管重建术时。轻度出血指小量出血，经一般处理可止住或无需处理；严重出血指大量出血需输血或出血危及生命，如脑出血、腹膜后出血或出血使血红蛋白下降超过 50g/L，中度出血介于两者之间。

1.3 统计分析

计量数据以平均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用两组资料 *t* 检验。计数数据以 % 表示，采用 Fisher's 检验，比较主要终点事件，计算相对危险性 (RR) 及其范围。

2 结果

2.1 两组抗栓治疗近期疗效

两组患者治疗 7 天后，肝素组和立迈青组平均胸痛发作次数及心电图常规导联倒置 T 波数与 ST 段下移总和的改善，经 *t* 检验均无显著性差异 ($P > 0.05$)。但肝素组平均每天硝酸甘油消耗量比立迈青组增加，差异具有显著性 ($P < 0.05$)。

2.2 两组抗栓治疗 30 天终点事件观察

两组抗栓治疗 30 天后终点事件结果比较，见表 1。立迈青组剂量无需调节，肝素组需根据临床监测 (APTT) 的结果调节剂量。14 天后，立迈青组的死亡率、AMI 发生率以及心绞痛复发率三项指标总和低于肝素组 (15.8%: 17.5%, $P < 0.05$)；30 天后，立迈青组的 AMI 发生率和上述三项指标总和明显低于肝素组 (20.4%: 35.0%, $P < 0.01$)。

表 1 两组抗栓治疗终点事件比较

时间	观察项目	SH 组 n (%)	LMWH 组 n (%)	相对危险度 (RR)
14 天	死亡	1(2.5)	0(0.0)	0.98(0.61~1.56)
	心肌梗死	2(5.0)	2(4.5)	0.70(0.48~1.01)
	心绞痛复发	6(15.0)	5(14.0)	0.80(0.65~0.98)
30 天	死亡	2(5.0)	0(0.0)	0.79(0.53~1.16)
	心肌梗死	3(7.5)	2(4.5)	0.74(0.52~1.01)
	心绞痛复发	9(17.5)	7(15.8)	0.85(0.70~1.02)

2.3 两组抗栓治疗 30 天出血并发症观察

两组抗栓治疗 30 天出血并发症比较，见表 2。立

迈青组轻、中度出血事件，如皮肤粘膜、胃肠道、泌尿生殖道和穿刺部位等的出血，明显少于肝素组 (6.8%: 15.0%, $P < 0.05$)。两组严重出血事件均少见，其中肝素组有 1 例患者因脑出血死，立迈青组无大出血发生。与治疗前比较，血小板计数降低超过 50% 的比例，立迈青组明显低于肝素组 (2.3%: 7.5%, $P < 0.05$)。

表 2 两组抗栓治疗 30 天出血并发症比较

副反应	SH 组(40 例) n (%)	LMWH 组(44 例) n (%)
出血		
严重出血	1(2.5)	0(0.0)
轻度出血	6(15.0)	3(6.8)
血小板计数降低 > 50% (与治疗前比较)	3(7.5)	1(2.3)

3 讨论

不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死的病理生理基础相似，即为冠状动脉粥样硬化斑块破裂，血小板粘附、聚集和释放，凝血系统激活形成血栓，同时可伴血管痉挛，引起血管腔明显狭窄或闭塞^[2]。研究表明，通过抗凝、抗血栓、解痉、扩冠治疗，可明显减少 AMI 和猝死的发生^[3]。

低分子量肝素是普通肝素酶解或化学降解的产物，由于分子量减少，抗 Xa 因子和抗 IIa 因子活性比例增加，对于和血小板结合的因子亦有抑制作用。低分子量肝素不易被血小板第 4 因子灭活，很少与血浆蛋白结合，与内皮细胞、巨噬细胞和细胞外基质的结合和灭活减少，生物利用率高，生物半衰期延长，是普通肝素的 2~4 倍，抗凝效果有明显的剂效关系。低分子量肝素对血小板功能影响较少，故血小板减少症及其所致的出血合并症罕有发生^[1]。

近年来，国际上先后进行了几项有关低分子量肝素治疗不稳定性心绞痛和或非 Q 波心肌梗死的大规模随机对照试验。大多数结果显示，与普通肝素相比，低分子量肝素使各种心血管事件明显减少，严重出血的危险性降低，急性期及 3 月~1 年的长期预后均有改善^[4~9]。

本研究显示，低分子肝素组在抗栓治疗 14 天后的临床主要终点事件（死亡、心肌梗死和心绞痛复发）发生率明显低于肝素组 ($P < 0.05$)；观察至 30 天，这种差异更加明显 ($P < 0.01$)。治疗 30 天低分

子肝素组轻、中度出血事件明显少于肝素组 ($P < 0.05$)。这进一步证明低分子肝素使各种心血管事件明显减少, 出血的危险性降低, 在治疗 UAP 或 NQAMI 时, 疗效优于普通肝素。

低分子肝素由于在低水平抗凝剂量时能产生良好而持久的抗血栓作用, 且出血的副作用少, 有无需 APTT 监测等优点, 我们认为值得在临床应用中广泛推广。

参考文献:

- [1] Fareed J, Hoppensteadt DA. Pharmacology of low molecular weight heparins [J]. Semin Thromb Hemost, 1996, 22 (Suppl 2): 13-18.
- [2] Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of conglutination mechanism in unstable angina and myocardial infarction [J]. Circulation, 1994, 90: 61-68.
- [3] Marc C, Christine D, Enrique PG, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for

unstable coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 1997, 337: 447-452.

- [4] Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease [J]. Lancet, 1996, 347: 561-568.
- [5] Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin in cutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease [J]. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). Circulation, 1997, 96: 61-68.
- [6] Fergusn jj, Fox R. Meeting highlights [J]. Circulation, 1997, 95: 761-764.
- [7] 杨静, 谢晓春, 屈艳萍. 低分子肝素治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 心血管康复医学杂志, 2001, 10 (2): 167.
- [8] 郭伟, 吕树志, 赵金玲. 低分子肝素治疗不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. 心血管康复医学杂志, 2001, 10 (5): 439.
- [9] 张静, 任兴备. 低分子肝素钠治疗不稳定型心绞痛临床观察 [J]. 心血管康复医学杂志, 2001, 10 (3): 264.

(收稿日期: 2001-11-03)

氯沙坦钾与依那普利治疗轻中度高血压的疗效比较

吴 镜

摘要: 目的: 比较氯沙坦钾与依那普利治疗轻、中度高血压病的疗效和安全性。方法: 随机开放对照试验, 经 2 周安慰剂导入期, 140 例轻、中度高血压患者进入 8 周治疗期, 氯沙坦钾 50mg, 每日 1 次 (70 例), 依那普利 10mg, 每日 1 次 (70 例), 2 周后如 DBP ≥ 90 mmHg 则剂量加倍, 4 周后如仍无效则每日加服双氢克尿噻 25mg。结果: 两组药物均能明显降低血压 ($P < 0.001$); 氯沙坦钾有效率 88.2%, 依那普利有效率 86.7%, 两组有效率无显著差异 ($P > 0.05$)。氯沙坦钾组和依那普利组分别有 35.3% 和 41.7% 患者加用利尿剂 ($P > 0.05$)。氯沙坦钾降压谷峰比率 59.9%, 依那普利为 47.1%。最常见不良反应是咳嗽, 氯沙坦钾组 2 例 (2.9%), 依那普利组 16 例 (22.9%), 两组有显著差异 ($P < 0.01$)。结论: 氯沙坦钾和依那普利治疗轻、中度高血压均有效, 安全性好。氯沙坦钾耐受性优于依那普利。

关键词: 原发性高血压; 氯沙坦钾; 依那普利

文章编号: 1008-0074 (2002) 03-0236-03

中图分类号: R544.1

文献标识码: B

本研究比较血管紧张素 AT₁-受体阻断剂氯沙坦钾和长效血管紧张素转换酶抑制剂依那普利, 在原发性高血压患者中的降压效应和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选标准: 研究对象 140 例, 符合 JNCVI 诊断标准^[1]。坐位收缩压 (SBP) 145~179mmHg (1mmHg = 0.133kPa), 舒张压 (DBP) 95~109mmHg; 年龄

40~70 (平均 51.8 \pm 9.6) 岁。排除: 继发性高血压, 3 个月内曾患急性心肌梗塞; 充血性心力衰竭; 严重心律失常; 脑血管意外; 肝、肾功能严重障碍; 孕妇及哺乳期妇女; 对氯沙坦钾、依那普利过敏者。

1.2 方法

采用随机开放平行对照试验, 在 2 周导入期内每日服 1 片安慰剂, 导入期结束后, 受检者 140 例随机

作者单位: 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031